



Sveučilište u Zagrebu

PRIRODOSLOVNO - MATEMATIČKI FAKULTET
Kemijski odsjek

Nina Mamić

Studentica 3. godine Preddiplomskog sveučilišnog studija KEMIJA

POLIOKSOMETALATI I NJIHOVA PRIMJENA

Završni rad

Rad je izrađen na Zavodu za Opću i anorgansku kemiju

Mentor rada: prof. dr. sc. Marina Cindrić

Zagreb, 22. srpnja 2018. godine

Datum predaje prve verzije Završnog rada:

22. srpnja 2018.

Datum ocjenjivanja Završnog rada i polaganja Završnog ispita:

21. rujna 2018.

Mentor rada: prof. dr. sc. Marina Cindrić

Potpis:

SADRŽAJ

§ SAŽETAK.....	V
§ 1. UVOD.....	1
§ 2. SINTEZA POLIOKSOMETALATA.....	3
§ 3. VRSTE POLIOKSOMETALATA.....	8
3.1. Polioksometalati tipa M_6O_{19}	10
3.2. Heteropolioksometalati tipa XM_6	11
3.3. Heteropolioksometalati: Kegginove strukture.....	11
3.4. Heteropolioksometalati tipa X_2M_5 i X_2M_6	15
3.5. Heteropolioksometalati tipa $XM_{12}O_{42}$	16
§ 4. SVRHA I PRIMJENA POLIOKSOMETALATA.....	17
4.1. Medicinska primjena polioksometalata.....	18
4.2. Antitumorska aktivnost heptamolibdata, $[Mo_7O_{24}]^{6-}$	19
4.3. Uloga polioksometalata pri hidrolizi fosfodieterske veze.....	21
§ 5. LITERATURNI IZVORI.....	XXV

§ Sažetak

Zbog raznovrsne primjene u analitičkoj kemiji, medicini i drugim područjima znanosti kao i zbog jednostavnosti u pripremi polioksometalati su u zadnje vrijeme u sve većem središtu pozornosti kemičara. Po svojoj su strukturi poliatomni anioni opće formule: $[M_aX_bO_c]^{d-}$, pri čemu je M oznaka za metalni kation elementa prijelazne skupine (primjerice, molibden, volfram ili vanadij), O atom kisika, a X heteroatom (metal ili nemetal).

Ovisno o uvjetima sinteze polioksometalati su karakteristični po širokom rasponu oksidacijskih stanja atoma koji ih izgrađuju. Pri tome, valja naglasiti da oksidacijska stanja mogu biti jednaka, ali i različita za isti atom. Polioksometalati posjeduju i zanimljive strukturne karakteristike pa su za proučavanje najzanimljiviji gigantski polioksometalati čiji oblik podsjeća na loptu ili kotač. Takve strukture posjeduju intramolekulske šupljine u koje mogu vrlo lako smjestiti molekule vode ili čak katione kalija, litija ili amonijaka.

Iako se razlikuju, građa svih polioksometalata temelji se na sličnim građevnim jedinicama, $\{(M)M_5\}$, koje sudjeluju u povezivanju u složenije polioksometalate.

§ 1. UVOD

Poliokso-metalati su negativno nabijeni ioni koji su građeni od atoma rane skupine¹ prijelaznih metala i kisika. Često ih se opisuje kao oligomerne agregate metalnih kationa, međusobno povezanih kisikovim ionima, koji nastaju procesom molekulskog samoudruživanja. Pripadaju skupini velikih anorganskih molekula, koje posjeduju veliku različitost oblika, veličine, naboja, polarnosti te nailaze na veliku primjenu u analitičkoj kemiji, katalitičkim reakcijama priprave (najčešće organskih spojeva) i medicini.

Prvi je poliokso-metalat opisao Berzelius 1826. godine, premda tada nije znao da je riječ o zasebnoj skupini spojeva. Spoj koji je Berzelius dobio, bio je vidljiv kao žuti talog, amonijev 12-molibdofosfat $(\text{NH}_4)_3\text{PMo}_{12}\text{O}_{40}$ koji je dobio reakcijom amonijeva molibdata i fosforne kiseline. No, tek je 1862. zahvaljujući Marignacu otkriven kemijski sastav heteropolikiselina i njihovih soli i to proučavanjem volframovih silikata. Nakon toga je u tijeku prve polovice 20. stoljeća opisano gotovo 60 vrsta hetero-polikiselina. Također su u ranim 1950-ima razvijene metode za određivanje strukture i sastava poliokso-metalata, pa se broj novootkrivenih spojeva stalno povećava.

Prvi pokušaji određivanja sastava i strukture heteropolianiona temeljili su se na Wernerovoj koordinacijskoj teoriji. On je pretpostavio da je moguće da različiti metali ne budu povezani s jednim, već s nekoliko atoma kisika raspoređenih u obliku poliedra. Prema Molati-Rosenheimovoj teoriji, smatralo se da je struktura heteropolianiona nastala spajanjem 6 heteroatoma s MO_4^{2-} ili $\text{M}_2\text{O}_7^{2-}$ ² anionskim veznim skupinama, kao u primjerice $\text{H}_8[\text{Si}(\text{W}_2\text{O}_7)_6]$ molekuli.

1929. godine Pauling je nadopunio Molati-Rosenheimovu teoriju i istaknuo neke njezine nedostatke. Pauling je smatrao da je Molati-Rosenheimova formula za heteropolikiseline točna, ali je istaknuo da W^{6+} i Mo^{6+} imaju kristalni radijus prikladan za oktaedarsku koordinaciju s kisikom, pa je pretpostavio da je struktura heteropolikiselina takva da se sastoje od 12 MoO_6 ili WO_6 oktaedara koji okružuju centralni XO_4 tetraedar.

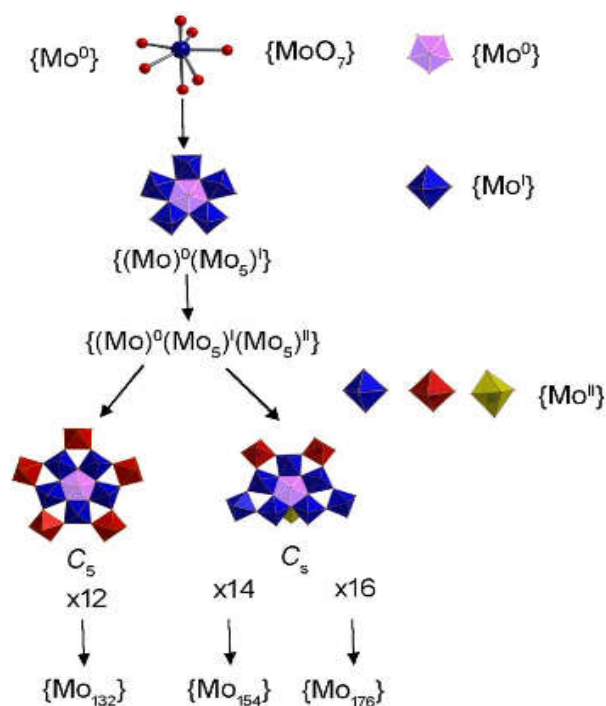
¹ skupine od 3. do 7. pripadaju skupini ranih prijelaznih metala

² pri čemu je M neki od prijelaznih metala, primjerice volfram, molibden, krom ili vanadij, niobij ili tantal, čija su oksidacijska stanja +V ili +VI, to su elementi Vb ili VIb skupine PSE

Kasnije, 1933. godine Keggin je razriješio strukturu jednog volframovog polioksometalata koristeći metodu difrakcije X-zraka na monokristalnom uzorku. Otkrivši strukturu $\text{H}_3\text{PW}_{12}\text{O}_{40} \times 5\text{H}_2\text{O}$, Keggin je zaključio da se uistinu radi o oktaedarskom rasporedu WO_6 skupina povezanih preko bridova i vrhova. Ta je struktura polioksometalata i danas poznata kao Kegginova struktura. Iduće važne polioksometalate otkrio je Evans 1948. godine objavivši strukturu $[\text{TeMo}_6\text{O}_{24}]^{6-}$.

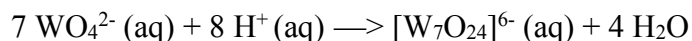
§ 2. SINTEZA POLIOKSOMETALATA

Poliokso metalati nastaju u kiselim otopinama mehanizmom protoniranja i po načelu udruživanja monomernih jedinica u veće anionske nakupine, tzv. klastere. Oblik i struktura konačnog poliokso metalata ovisit će o prisutnosti dodatnih aniona, vrsti redukcijskog sredstva, koncentraciji reaktanata i pH vrijednosti otopine i temperaturi. Neki izopolianioni mogu imati isti element, ali u različitim oksidacijskim stanjima, pa se uvjeti nastanka takvih spojeva (primjerice poliokso molibdata ili volframata) razlikuju zbog različitih redukcijskih potencijala građevnih metala. Veće se vrste spojeva mogu dobiti korištenjem poveznica (eng. *linkera*). U tom slučaju su takve jedinice međusobno povezane kationima, primjerice lantanoidima. Iz toga jasno proizlazi da su poliokso metalati jako varijabilna skupina spojeva nastala različitim načinima udruživanja, a iz toga proizlazi i njihova različita građa i simetrija.

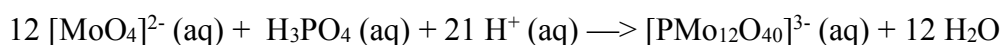


Slika 1. Prikaz udruživanja MoO₇ oktaedarskih jedinica (prikazana *ball-and-stick* modelom) u složenije oblike MoO₁₁ jedinica izopolianiona u kojima su atomi molibdena u različitim oksidacijskim stanjima ({Mo⁰}, {Mo^I} i {Mo^{II}})

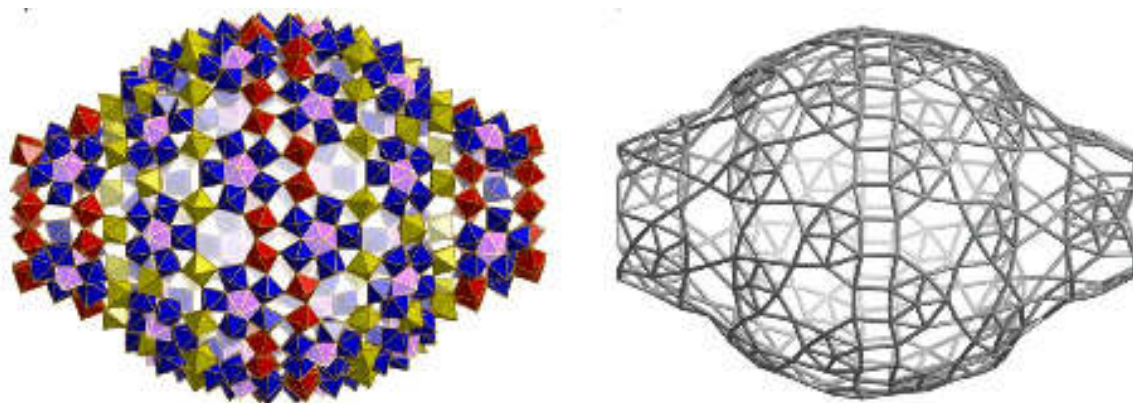
Za sintezu polioksometalata bitno je razumijeti da je riječ o spojevima koji su međuprodukti mononuklearnih okso/hidroksimetalata, opće formule $[\text{MO}_x(\text{OH})_y]^n$ i polimera metalnih oksida. Dobivaju se reakcijama kondenzacije, zakiseljavanjem otopina koje sadrže metalne anione. Primjerice:



U ovoj je reakciji nastali spoj izopolioksometalat, no kada isti postupak izvršimo u prisutnosti nekog drugog okso/hidroaniona opće formule $[\text{XO}_m(\text{OH})_z]^p$, gdje je X heteroatom, dobit ćemo heteropolioksometalat, kao u ovom slučaju:



Redukcija metala može dati različite strukturne oblike polioksometalata. Redukcijom molibdata(VI) mogu nastati klasteri slični loptama, tzv. keplerati, klasteri nalik kotačima ili veći klasteri nazvani simbolično 'nanoježevi', jer su njihove veličine mjerljive u nanometrима, a terminalni kisikovi atomi su im usmjereni na vanjsku stranu, pa imaju izgled ježevih bodlji.



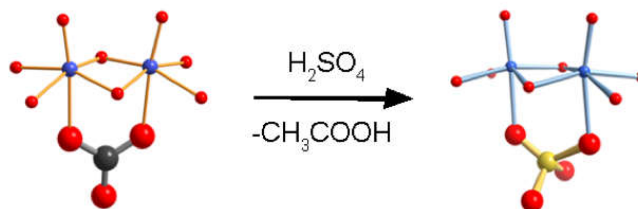
Slika 2. Prikaz polioksometalata oblika 'nanoježa'. $\{(Mo)Mo_5\}$ strukturne jedinice prikazane su ljubičastom i plavom bojom, $\{Mo_2\}$ jedinice crvenom, a $\{Mo_1\}$ žutom.

Budući da nastaju kristalizacijom tijekom procesa samoudruživanja, najčešće metode dobivanja polioksometalata su solvotermalna i hidrotermalna sinteza. To je ujedno i najčešće korištena metoda za dobivanje kristalnih spojeva. Općenito, hidrotermalna sinteza predstavlja

reakciju dobivanja kristalnih spojeva iz njihovih prekursora (najčešće metalnih soli) u autoklavu pri 100 °C ili više. Kod hidrotermalne sinteze u autoklavu se nalazi vodena otopina, a pri solvothermalnoj sintezi prekursori nisu u otopini, već u nekoj drugoj fazi. Zbog precizne regulacije uvjeta sinteze, ovakav način sinteze najviše pogoduje sintezi nanočestica, kao što su polioksometalati i drugi anorganski spojevi.

U pripremi Keplerata najčešće se koristi *bottom up* pristup sinteze te zamjena liganda u već formiranim klasterima. U *bottom up* sintezi riječ je o pripravi $\{\text{Mo}^{\text{V}}_2\}$ jedinica i njihovom prepoznavanju, a potom i udruživanju s $\{(\text{Mo}^{\text{VI}})(\text{Mo}^{\text{VI}})_5\}$ jedinicama. Rezultat takve sinteze je nastanak velikih $\{\text{Mo}_{132}\}$ klastera. Fragmenti $\{\text{Mo}^{\text{V}}_2\}$ nastaju dodavanjem prigodnog redukcijskog sredstva u točno definiranom omjeru. Budući da samoudruživanje ovisi o pH vrijednosti vodene otopine, potrebno je zakiseliti otopinu tako da njezina pH vrijednost bude približno 4³. Osim toga, potrebno je da vodena otopina sadrži ligande koji će vezati dinuklearne jedinice te odgovarajući protuioni (eng. *counter-ions*), čija se važnost spominje kasnije u tekstu.

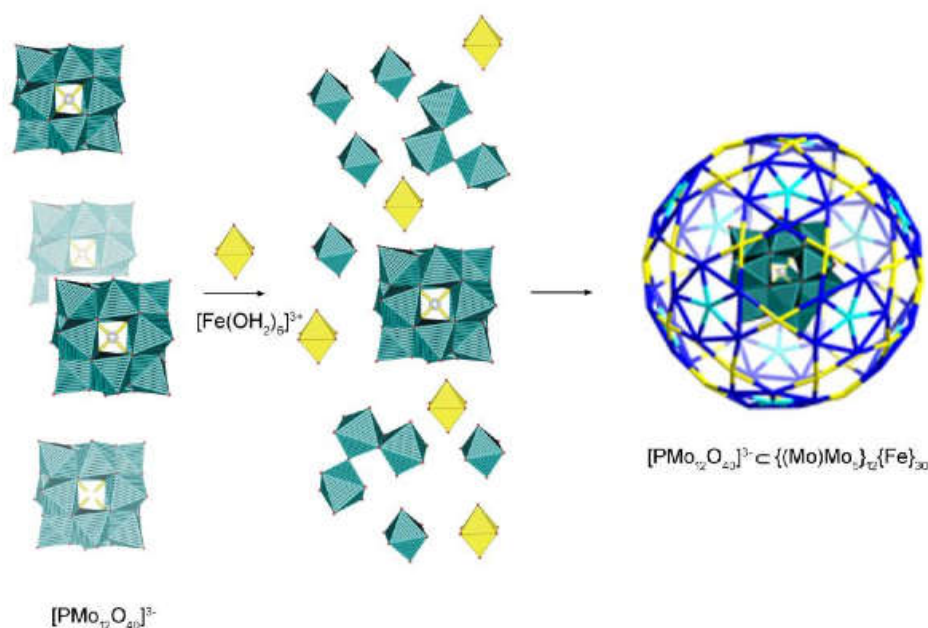
Drugi pristup sintezi keplerata je zamjena liganda, pri čemu se najčešće acetatni anioni, koji povezuju $\{\text{Mo}^{\text{V}}_2\}$ jedinice zamjenjuju nekim drugim anionima, poput propanoatnog ili sulfatnog.



Slika 3. Primjer zamjene acetatnog liganda sulfatnim anionom.

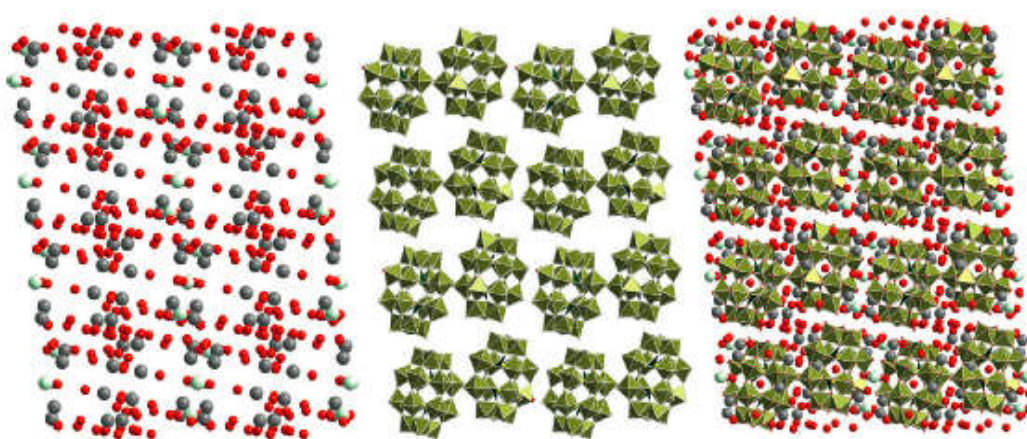
Kegginovi anioni pokazuju još jedno zanimljivo svojstvo sinteze polianiona. Eksperimenti su pokazali da se u otopini koja sadrži Kegginov anion, primjerice $[\text{PMo}_{12}\text{O}_{40}]^{3-}$ i povezujući kation, primjerice Fe(III) ion, može dobiti klaster izgrađen od $\{(\text{Mo})\text{Mo}_5\}_m\{\text{Fe}\}_n$ jedinica, koje nastaju spontanom reakcijom djelomičnog razlaganja Kegginova aniona i njegovim udruživanjem s $[\text{Fe}(\text{H}_2\text{O})_6]^{3+}$ ionima.

³ keplerati su stabilni u vodenim otopinama čija je pH vrijednost od 2 do 4,
<https://zir.nsk.hr/islandora/object/pmf%3A78/datastream/PDF/view> (datum pristupa 3. kolovoza 2018.)



Slika 4. Prikaz reakcije Kegginovih iona (zeleni poliedri) s $[\text{Fe}(\text{H}_2\text{O})_6]^{3+}$ ionima (žuti poliedri). Konačni spoj je klaster, koji u svome središtu sadrži nerazloženi Kegginov anion.

Sinteza koja uključuje kontrolirani odabir kationa noviji je predmet istraživanja mogućnosti sinteze polioksometalatnih spojeva. On se temelji na činjenici da je proces kristalizacije glavna sastavnica sinteze polianiona i njihove strukturne raznolikosti. Upravo je zbog toga velika pažnja posvećena svojstvima kationa, poput njihovog promjera, naboja, simetrije i topljivosti, koja su odlučujući parametri u formiranju konačne strukture polianiona. Najčešće korišteni kationi (u engleskoj literaturi zvani *counter-cations*; protuioni, odnosno protukationi) koji omogućuju kristaliziranje polianiona su amonijevi kationi ili organski amini poput heksametil tetraamina (HMTA), trietanol amina (TEA) i dr.



Slika 5. Prikaz kristalizacije polianiona pomoću kationa. Zeleni poliedri prikazuju molekule POM-a, crvena tijela molekule vode, a siva tijela katione.

§ 3. VRSTE POLIOKSOMETALATA

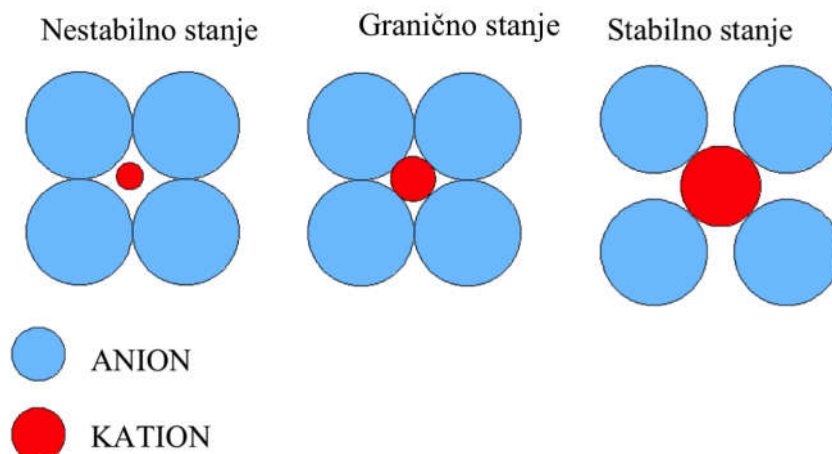
Postoje dvije generičke skupine polioksometalata, koje se određuju prema prisutnosti odnosno odsutnosti heteroatoma:

1. izopolioksometalati, koji sadrže samo d^0 metalne katione i oksidne anione, opće formule $[M_mO_y]^{p-}$
2. heteropolioksometalati, koji sadrže jedan ili više heteroatoma opće formule $[X_xM_mO_y]^{q-}$, pri čemu heteroatomima mogu biti prisutni na površini (dostupni otapalu) ili u unutrašnjosti molekule

Budući da su heteropolimerni polioksometalati raznovrsniji i da se njihova svojstva mogu lakše istražiti, više je pažnje posvećeno upravo toj skupini polioksometalata. Za gotovo polovicu elemenata periodnog sustava dokazano je da mogu biti sastavni dio polioksometalata kao njihovi heteroatomima. Više od 60 elemenata, uključujući većinu nemetala i prijelaznih elemenata mogu biti dio strukture, te ih prikazujemo simbolom X.

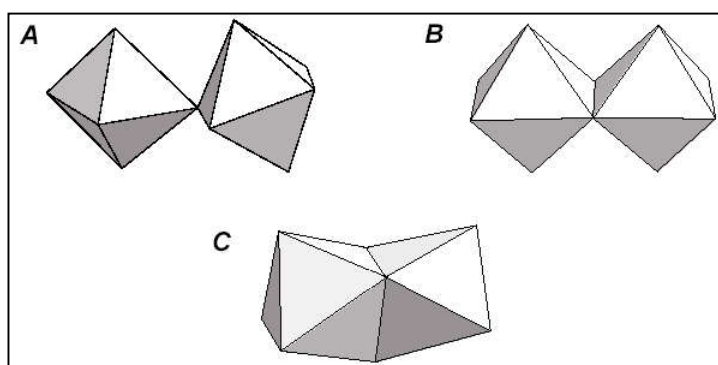
Struktura heteropoli- i izopolianiona određena je elektrostatskim principima i omjerom ionskog radijusa atoma koji tvore ionsku rešetku spoja. Upravo zbog toga, polioksometalate doživljavamo kao nakupine poliedara, čiji je središnji atom odgovarajući metal (vanadij, niobij i drugi), a koje su međusobno povezane zajedničkim vrhovima, bridovima ili stranicama. Na taj se način stvaraju klusterske nakupine različitih oblika. Treba istaknuti da metal u oktaedarskoj jedinici polioksometalata ne leži u njegovu središtu, već da je pomaknut prema vanjskom dijelu polianionske strukture.

Omjer radijusa kationa i aniona opisan je izrazom: $\frac{r_A}{r_C}$. Prema Paulingu, dozvoljena veličina kationa za odgovarajući ionski spoj određena je kritičnim radijusom tog kationa. Ukoliko je radijus kationa manji od njegove kritičke veličine, ionski će spoj biti nestabilan zbog interakcija anionskih čestica. To se događa kad je omjer radijusa manji od 0,155.



Slika 6. Prikaz Paulingovog načela omjera radijusa, koje je važno za formiranje polianionske strukture POM-a

Osim omjera radijusa, stabilnosti polioksometalata doprinosi i stvaranje dvostruke veze s kisikovim atomom, koji se lako polarizira, što dodatno doprinosi stabilnosti ovih spojeva. U oktaedarskoj strukturi dolazi do stvaranja $p\pi-d\pi$ interakcije atoma metala s terminalnim kisikom. Zbog posebnog položaja kationa metala, polioksometalati su kiseli, jer pozitivan, necentrirani kation sprječava primanje protona. To je posljedica velike polarnosti $M=O$ veze u oktaedru.



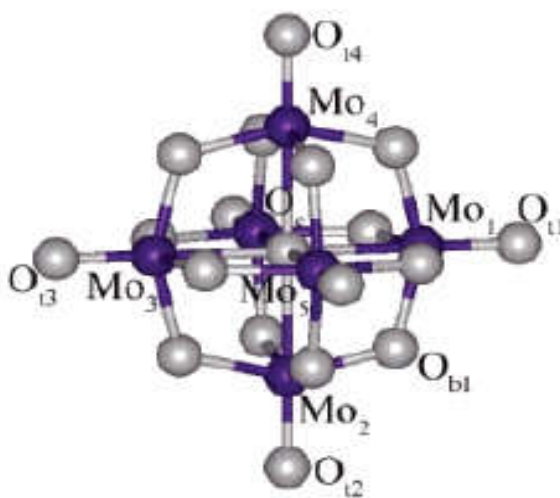
Slika 7. Poliedarski modeli koriste se za prikazivanje mogućih načina povezivanja osnovnih oktaedarskih MO_x jedinica u spojevima polioksometalata. Oktaedarske se jedinice mogu povezivati: vrhovima (A), bridovima (B) ili stranicama (C).

Postoje dva temeljna načina/načela u opisivanju strukture polianionskih molekula:

1. *Lipscomb*: Ne postoje polianionske strukture koje sadrže MO_6 oktaedre, a da posjeduju dva nepodjeljena kisikova atoma.
2. *Pope*: Postoje dva oblika dislokacije, tj. pomaka atoma metala. Prvi prema jednom, uvijek terminalnom kisikovom atomu te drugi, prema dva, najčešće *cis* terminalna kisikova atoma.

3.1. Polioksometalati tipa M_6O_{19}

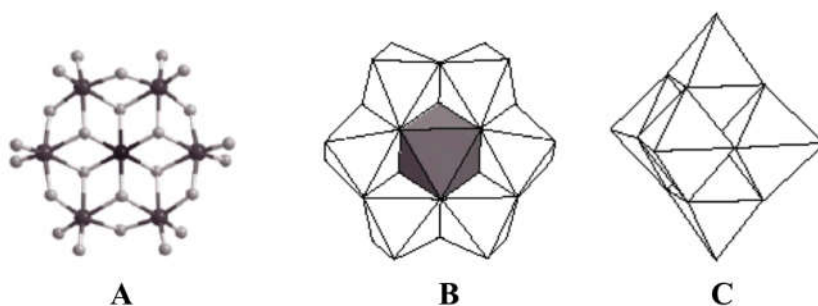
Najpoznatiji heksametalatni polioksanioni su $[\text{Nb}_6\text{O}_{19}]^{8-}$, $[\text{Ta}_6\text{O}_{19}]^{8-}$, $[\text{Mo}_6\text{O}_{19}]^{8-}$ i $[\text{W}_6\text{O}_{19}]^{8-}$. Nastaju spajanjem oktaedarskih jedinica, koje dijele zajedničke stranice. Na slici se vidi kako metalni kation nije u središtu oktaedra kisikovih atoma, pa se takvi spojevi često nazivaju kvazi-oktaedarskim spojevima.



Slika 8. Prikaz strukture $[\text{M}_6\text{O}_{19}]^{8-}$ *ball-and-stick* modelom.

3.2. Heteropolioksoetalati tipa XM_6

XM_6 polianionske vrste nalazimo kao slagaline koje dijele 7 zajedničkih bridova. Na slici 9. prikazana je struktura aniona heptamolibdata, koju je predložio Anderson, a danas se takve strukture i strukture poput $[\text{IMo}_6\text{O}_{24}]^{5-}$ nazivaju *Andersonove* strukture. Lindqvist je kasnije dokazao da se struktura heptamolibdata razlikuje, a *Andersonov* tip strukture opisuje anion $[\text{TeMo}_6\text{O}_{24}]^{6-}$.

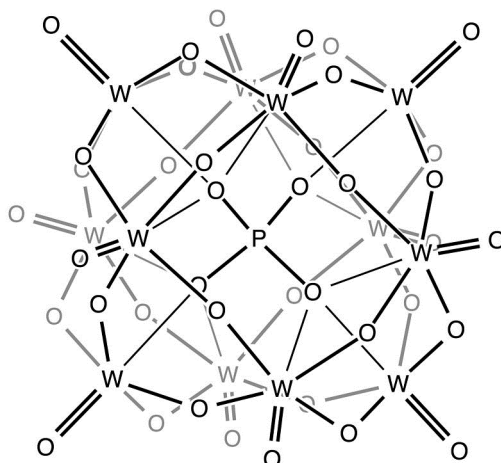


Slika 9. Prikaz Andersonove strukture heteropolianiona $[\text{TeMo}_6\text{O}_{24}]^{6-}$ (A i B) i Lindqvistove strukture (C)

3.3. Heteropolioksoetalati: Kegginove strukture

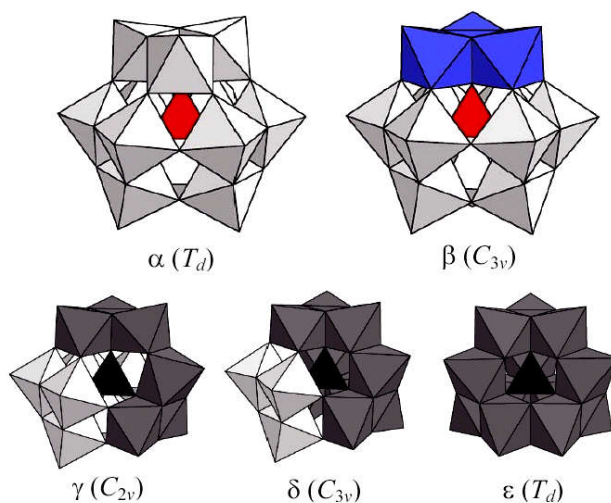
Za razliku od prijašnjih struktura polianiona, Kegginova struktura je značajno složenija. Ona se sastoji od centralnog tetraedra okruženog s 12 oktaedarskih molekula raspoređenih u četiri grupe od 3 oktaedarske jedinice M_3O_{13} koje dijele svoje bridove. Te su jedinice međusobno i sa središnjim tetraedrom povezane vrhovima. U strukturi se razlikuju tri vrste veza metal – kisik:

1. dvostruka $\text{M}=\text{O}$ veza (terminalni kisikov atom),
2. jednostruka $\text{M}-\text{O}$ veza (kisikov atom u središtu tetraedra) i
3. premošćujuća $\text{M}-\text{O}-\text{M}$ veza (premošćujući atom kisika).



Slika 10. Prikaz Kegginove strukture. Vidljiv je središnji tetraedar s atomom fosfata, okružen oktaedarskim jedinicama, WO_6

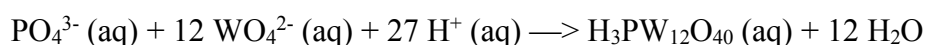
Takva je struktura poznata kao α -Kegginov tip strukture, po Kegginu koji ju je prvi opisao. Rotacijom jedne, dviju, tri ili četiri M_3O_{13} strukturne jedinice, molekula gubi svoju visoku simetriju, a nastale molekule se nazivaju β , γ , δ ili ϵ izomeri. Nastajanje izomera ovisi o pH otopine.



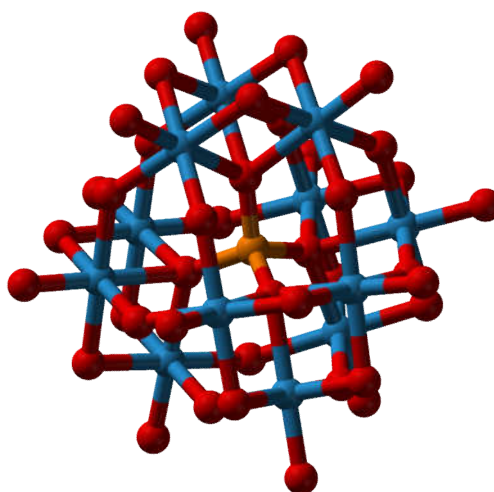
Slika 11. Prikaz Kegginovih β , γ , δ ili ϵ izomera dobivenih rotacijom jedne, dviju, tri ili četiri M_3O_{13} strukturne jedinice

Prvi opisani α -Kegginov ion je anion amonijeva fosfomolibdata, $(\text{NH}_4)_3[\text{PMo}_{12}\text{O}_{40}]$ kojeg je opisao Berzelius 1826. godine. Eksperimentalno je struktura Kegginovog iona dokazana tek 1934. godine, iako su postojale mnoge pretpostavke. Danas je poznato da je riječ o središnjem tetraedru formule $[\text{XO}_4]^{n-8}$, kojeg okružuje 12 MO_6 oktaedara međusobno povezanih kisikovim atomima. Takva struktura ukupno sadrži 24 vezna kisikova atoma, koji su povezani s 12 središnjih atoma oktaedra.

Kegginov se tip aniona dobiva sintezom u kiselj otropini. Primjerice, 12-fosfovolframat dobiva se kondenzacijom fosfatnih iona s ionima volframa. Polazi se od natrijeva volframata, $\text{Na}_2\text{WO}_4 \times 2\text{H}_2\text{O}$ i fosforne kiseline, H_3PO_4 , a kiselost se postiže dodatkom HCl .



U ovom se primjeru vrlo lako može uočiti važnost pH vrijednosti u sintezi polioksometalata. Tako će, primjerice, lakunarni Kegginov anion, $[\text{PW}_{11}\text{O}_{39}]^{7-}$ biti prisutan pri pH vrijednostima otopine između 2,2 i 5,4 (vidi tablica 1.)



Slika 12. Prikaz 12-fosfovolframata *ball-and-stick* modelom. Narančasta boja prikazuje fosfor, plava volfram, a crvena kisik.

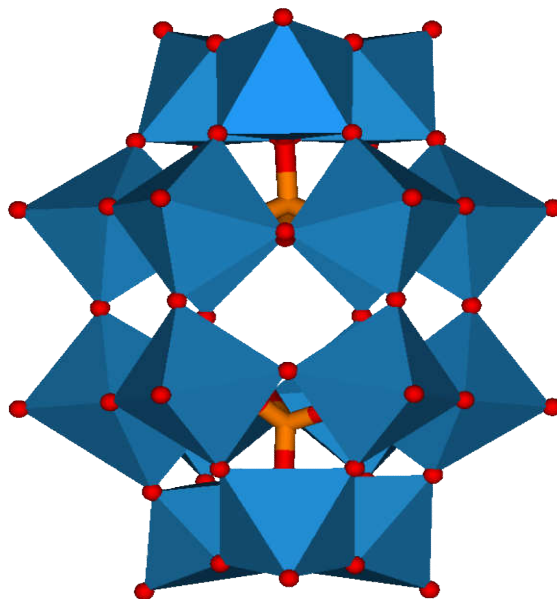
Tablica 1. Prikaz ionskih vrsti polioksometalata pri odgovarajućim pH vrijednostima u reakcijskoj smjesi

pH	ionske sastavnice u otopini
1,0	$[\text{PW}_{12}\text{O}_{40}]^{3-}$
2,2	$[\text{PW}_{12}\text{O}_{40}]^{3-}$, $[\text{P}_2\text{W}_{21}\text{O}_{71}]^{6-}$, $[\text{PW}_{11}\text{O}_{39}]^{7-}$
3,5	$[\text{PW}_{12}\text{O}_{40}]^{3-}$, $[\text{P}_2\text{W}_{21}\text{O}_{71}]^{6-}$, $[\text{PW}_{11}\text{O}_{39}]^{7-}$, $[\text{P}_2\text{W}_{18}\text{O}_{62}]^{6-}$, $[\text{P}_2\text{W}_{19}\text{O}_{67}]^{10-}$
5,4	$[\text{P}_2\text{W}_{21}\text{O}_{71}]^{6-}$, $[\text{PW}_{11}\text{O}_{39}]^{7-}$, $[\text{P}_2\text{W}_{18}\text{O}_{62}]^{6-}$
7,3	$[\text{PW}_9\text{O}_{34}]^{9-}$
8,3	PO_4^{3-} , WO_4^{2-}

Navedeni spoj ima biokemijski značaj jer taloži spojeve koji sadrže gvanidino, ε -amino ili imidazolne skupine (no, spoj nije prikladan za taloženje α -amino skupina). Osim ove primjene, ova se kiselina često koristi i u pripremi histoloških preparata u njihovom proučavanju transmisijskim mikroskopom

Nekim Kegginovim ionima može i nedostajati fragment, a takve se strukture nazivaju lakunarnima. Najpoznatiji primjeri su $(\text{XM}_{11}\text{O}_{39})^{n-}$ i $(\text{XM}_9\text{O}_{34})^{n-}$ dobiveni uklanjanjem odgovarajućih MO_6 oktaedara. Poznati je primjer Dawsonova struktura, $\text{X}_2\text{M}_{18}\text{O}_{62}^{n-}$, koja je nastala spajanjem dvaju Kegginovih lakunarnih fragmenata, od kojeg svakome nedostaju 3 oktaedra.

Atomi metala 13. skupine također mogu, ali kao iznimke, tvoriti anione Kegginova tipa. Najpoznatiji primjeri su Kegginove strukture koje sadrže aluminijev ili galijev ion, tzv. Al13 odnosno Ga13 ion. Takav je ion kation, a formula mu glasi: $[\text{Al}_{13}\text{O}_4(\text{OH})_{24}(\text{H}_2\text{O})_{12}]^{7+}$.



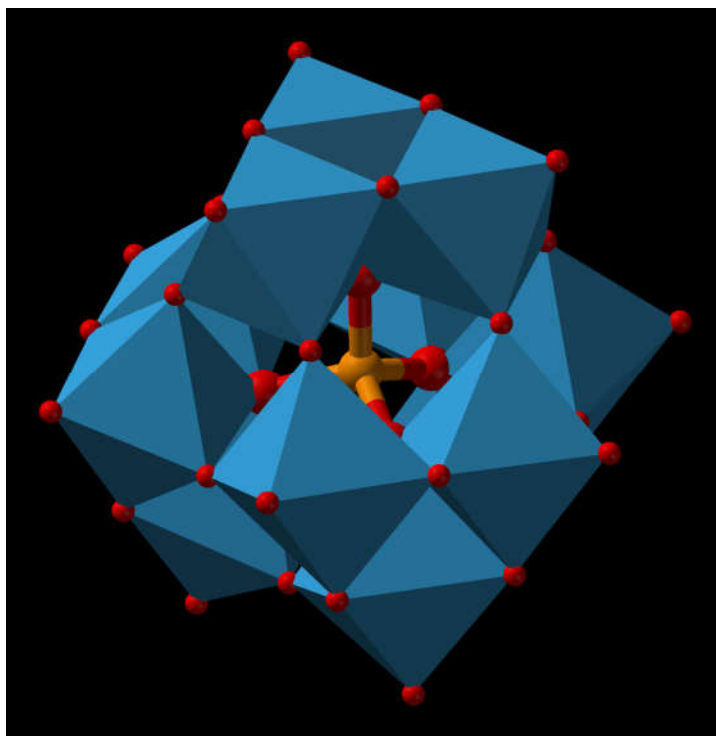
Slika 13. Prikaz Dowsonove strukture polianiona. Vidi se da svakom Kegginovom fragmentu nedostaju 3 oktaedarske jedinice.

3.4. Heteropoliokso-metalati tipa X_2M_5 i X_2M_6

X_2M_5 strukturna jedinica može se opisati kao dva XO_4 tetraedra okružena prstenom načinjenim od 5 MO_6 oktaedarskih jedinica povezanih preko zajedničkog vrha i četiri zajednička brida. Najčešći heteroatom koji ulazi u sastav je fosfor, ali i anioni fosfata, fosfonata ili fosfatnog monoestera. Tetraedarski vrhovi koji su slobodni mogu biti okruženi atomima kisika ili vodika, ali i OH, R ili OR skupinama. X_2M_6 jedinica posjeduje jedan dodatni MO_6 oktaedar u prstenu. U toj su molekuli oktaedri povezani samo preko zajedničkih bridova. Zbog toga su polioksometalati X_2M_6 strukture više simetrični.

3.5. Heteropolioksometalati tipa $\text{XM}_{12}\text{O}_{42}$

Ovi polioksometalati građeni su od heteroatoma, koji su međusobno povezani i raspoređeni u ikozaedarsku strukturu⁴ i oktaedarskih MoO_6 jedinica koje dijele zajedničku stranicu. Ovakav tip polioksometalata se intenzivno proučava no, razumijevanje ovakve strukture i dalje nije u potpunosti razjašnjeno zbog Coulombovih odbojnih sila koje vladaju u strukturi. Struktura je najbolje opisana u anionu $[\text{CeMo}_{12}\text{O}_{42}]^{8-}$, u kojem je središnji ikozaedar CeO_{12} okružen sa šest Mo_2O_9 jedinica, koje dijele zajedničku stranicu, a međusobno u povezane vlastitim vrhovima te tako okružuju središnji ikozaedar.



Slika 14. Prikaz modela ikozaedarskog polianiona

⁴ ikozaedar (grčki: *εικοσάεδρον*, dvadesetostran) je pravilni poliedar čije stranice su 20 jednakih istostraničnih trokuta, Vladimir Anić, *Veliki rječnik hrvatskoga jezika*, Lider, Zagreb, 2003.

§ 4. SVRHA I PRIMJENA POLIOKSOMETALATA

Na polioksometalate nailazimo u različitim poljima znanosti, ponajprije zbog njihovih raznolikih svojstava. Posebnosti i varijabilnost građe, veličine, termičke stabilnosti i kiselobaznih svojstava samo su neki od razloga široke primjene ovih spojeva primjerice u kemiji ili medicini.

Najčešće područje primjene polioksometalata je analitička i klinička kemija. Ovi se spojevi koriste na pr. za detekciju, odvajanje ili kvantitativne analize. Najpoznatiji primjer u analitičkoj kemiji je dokazivanje fosfora (P) ili silicija (Si) nakon redukcije $[XMo_{12}O_{40}]^{n-}$ do tzv. *heteropoli-plavih* (*heteropoly-blues*) kompleksa, koji se dokazuje kolorimetrijskom metodom. Metoda se koristi za dokazivanje fosfora, silicija, arsena ili germanija. Nakon reakcije fosfora s-polioksometalatom, nastaje $[PMo_{12}O_{40}]^{3-}$, α -Kegginov anion, a redukcijom askorbinskom kiselinom ili $SnCl_2$ se prevodi u β -Kegginov anion, koji daje karakteristično plavo obojenje. Budući da je stehiometrijski omjer molibdena i fosfora 1:1, koncentracija plavo obojenog iona proporcionalna je količini fosfata. Navedena se metoda često koristi u ispitivanju udjela fosfora u morskoj vodi ili određivanju sastava ruda.

Također se ovi spojevi koriste za kvantitativnu analizu Ti, Zr, Hf, Nd i Ce te drugih elemenata.

Osim mogućnosti kvantitativne analize elemenata, zbog dobrih taložnih svojstava i koagulacije proteina, polioksometalati se koriste i u obradi farmaceutskih i bioloških uzoraka. Takve se metode ponajprije temelje na Coulombovim interakcijama molekule polioksometalata s kationskim mjestima bioloških markomolekula.

Osim primjena u analitičkoj kemiji, ovi se spojevi od početka 20. stoljeća koriste i kao oksidacijski ili kiseli katalizatori. Jedna od prvih primjena polioksometalata kao katalizatora bila je u reakciji pretvorbe propena u 2-propanol (hidratacija alkena). Osim ovog i drugi postupci u organskoj kemiji koriste polioksometalate kao katalizatore, a najčešće se koriste u reakcijama oksidacije aldehida u odgovarajuće karboksilne kiseline, dehidrogeniranja alkohola, aldehida i karboksilnih kiselina. Također, u krutom stanju, ovi se spojevi koriste kao katalizatori u poznatoj reakciji alkiliranja Friedel-Craftsovog tipa. Sve ove reakcije koriste se u raznim industrijskim granama.

Kao kiseli katalizatori, spojevi polioksometalata najčešće se koriste u industrijskom dobivanju 2-propanola, 2-butanola i tert-butanola.

Zbog toga što djeluju kao dobri prenositelji elektrona i protona, koriste se i kao kationski izmjenjivači, pri čemu se najčešće koriste soli molibdofosfata.

4.1. Medicinska primjena polioksometalata

U medicini polioksometalati nalaze primjenu i ubrajaju se spojeve koji se često koriste. Najvažniji razlog koji ide u prilog toj činjenici jest da su polioksometalati izuzetno promjenjivi, pa mogu prepoznati i raznovrsne biološke makromolekule. Sam postupak pripreme polioksometalata je relativno jednostavan. Glavni postupci dobivanja raznih polioksometalata su:

1. supstitucija d^0 metala ranih prijelaznih elemenata s nekim od atoma d- ili p-bloka
2. stvaranje organskih derivata polioksometalata, pri čemu se organske skupine kovalentno vežu za vezna mjesta molekula, koja su stabilna pri fiziološkim uvjetima

Za medicinsku je primjenu posebice važno uvođenje organskih molekula u anione (organsko deriviranje ovih spojeva), jer se tako može modulirati njihova mogućnost prepoznavanja veznih mjesta na molekulama u organizmu, ali i poboljšati djelotvornost i učinkovitost odgovarajućih lijekova, što ima važnost u farmaceutskoj industriji. Iako su anorganski spojevi, ekonomičnost ovih klastera, mogla bi uskoro zamjeniti većinu organskih molekula, koje se trenutačno primjenjuju u proizvodnji lijekova.

Za biokemijsku znanost, najznačajniji je antivirusni i antitumorski učinak polioksometalata. No, danas se veliki naponi ulažu i u proučavanju njihovih antibakterijskih svojstava. Naime, novija istraživanja dokazuju da u kombinaciji s β -laktamom, polioksometalati povećavaju djelotvornost antibiotika.

Temeljni mehanizam djelovanja polioksometalata je njihova mogućnost, da se kao polianionske molekule, vežu na membranske proteine virusa i drugih patogena. Upravo zbog toga, istraživanja upućuju na antireplikacijska svojstva ove skupine spojeva u ciklusu

umnožavanja virusa humane imunodeficijencije (HIV), *herpes simplex* virusa i virusa *influenze*.

Bitno je naglasiti da se ovim spojevima mogu dokazati i manje virulentne čestice, poput priona u serumu ili cerebrospinalnoj tekućini, što bi moglo otvoriti put u primjeni polioksometalata kao sredstva u dijagnozi proteinskih bolesti poput kuru-bolesti, kravljeg ludila ili Creutzfeld-Jacobove bolesti.

Tablica 2. Biološki uzorci u čijoj se analizi koriste spojevi polioksometalata (s metalom molibdena)

Uzorak	Analit	Korišteni polianion	Metoda
krv	Si	$[\text{SiMo}_{12}\text{O}_{40}]^{4-}$	S
krvni serum	Si	$[\text{SiMo}_{12}\text{O}_{40}]^{4-}$	S
krv, urin	As	$[\text{AsMo}_{12}\text{O}_{40}]^{3-}$	S, N
biootopine	mokraćna kiselina	$[\text{SiMo}_{12}\text{O}_{40}]^{4-}$	S
	mokraćna kiselina	$[\text{PMo}_{12}\text{O}_{40}]^{3-}$	G
stanična jezgra	histoni	$[\text{PMo}_{12}\text{O}_{40}]^{3-}$	S
životinjsko tkivo	nialamid	$[\text{PMo}_{12}\text{O}_{40}]^{3-}$ u etanolu	TLC
	kokain	$[\text{PMo}_{12}\text{O}_{40}]^{3-}$ u etanolu	TLC
	amidopirin	$[\text{SiMo}_{12}\text{O}_{40}]^{4-}$	G

oznaka metoda: S – spektroskopija, N – nefelometrija, G – gravimetrija, TLC – tankoslojna

kromatografija

4.2. Antitumorska aktivnost heptamolibdata, $[\text{Mo}_7\text{O}_{24}]^{6-}$

Iako je u području antivirusnog djelovanja polioksometalata znanost otkrila mnogo, antitumorska aktivnost ovih spojeva istražuje se tek zadnjih 20-ak godina. Mnogi su znanstvenici proučavali fotoreduktivna kemijska svojstva polioksometalata u antitumorskoj terapiji. Istraživanja su pokazala da su heptamolibdati učinkoviti u zaustavljanju gotovo 80% tumora *Meth A* sarkoma i MM-46 adenosarkoma⁵. Također se pokazalo da je fosfomolibdat

⁵ tumor građen od tkiva adenoma (žlijezdanog tkiva), čija stroma ima građu sarkoma, Damjanov, Jurić, Nola, *Patologija*, Medicinska naklada, Zagreb, 2008., str. 135

PM-8 učinkovit u zaustavljanju rasta ljudskog karcinoma dojke (eng. *human breast cancer* MX-1) implantiranog u zdravog miša.

Istraživanja se temelje na mjerenju preživljenja (eng. *life span*). Pri tome je kritička vrijednost preživljenja 25%. Pri toj ili višim vrijednostima za ispitivanu supstancu možemo reći da ima aktivni antitumorski učinak. Stopa preživljenja je pri tome opisana izrazom:

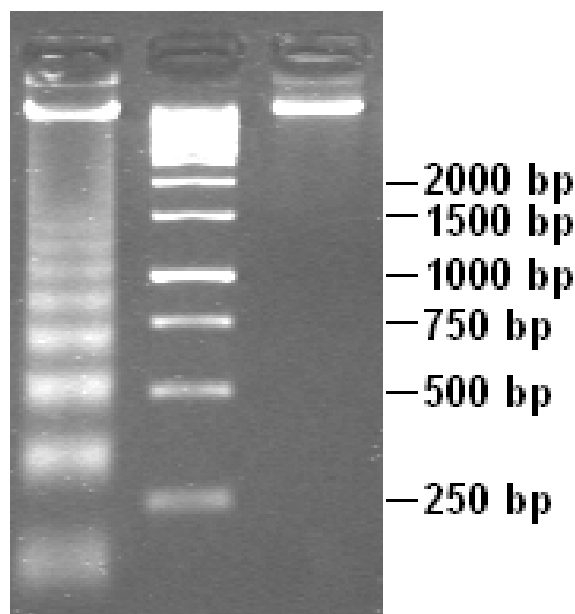
$$ILS = \frac{100(t - c)}{c}$$

pri čemu je varijabla t u jednadžbi vrijeme preživljenja miševa koji su bili tretirani spojem čija se djelotvornost ispituje, dok je varijabla c vrijeme preživljenja miševa koji nisu primali terapiju (kontrolna skupina). U svim se istraživanjima veličina tumora određuje mjerenjem njegovih dimenzija. Istraživanja su uistinu dokazala visoku djelotvornost (ILS=63%) polioksometalatih spojeva u suzbijanju tumorskog rasta. Također je bitno istaknuti da miševi nisu izgubili svoju vlastitu tjelesnu težinu, što dokazuje da unatoč visokim dozama pripravka kojeg su primali, nisu postojali nikakvi toksični učinci na organizam miša. Visoka je stopa preživljenja zabilježena i u slučaju implatacije humanog karcinoma dojke MX-1 u atimične miševe. Daljnja su istraživanja uglavnom usmjerena u ispitivanje ovisnosti strukturne varijabilnosti polioksometalata i njihove antitumorske djelatnosti. Do sada, takva istraživanja upućuju da djelotvornost ove skupine spojeva ovisi o njihovom sastavu i građi.

Druga su istraživanja pokazala veliku učinkovitost u borbi protiv karcinoma gušterače, ali je antiproliferativni učinak bio zabilježen isključivo u nižim stadijima raka, kada je udio tumorskih stanica bio manji.

Smatra se da polioksometalati imaju snažan učinak na aktivaciju stanične smrti, tj. apoptoze jer potiču formiranje apoptotskih tjelešaca. Apoptoza stanica dokazana je elektroforetski, jer stanica koja aktivira apoptotski put pokazuje specifičnu fragmentaciju DNA molekule, nazvanu *DNA-laddering*⁶. Budući da se DNA kida na fragmente, koji su zbog razlika u molekulskoj masi lako uočljivi razdvajanjem elektroforezom, nastaje prepoznatljiv oblik ljestvi.

⁶ *DNA-laddering* pojava je karakteristična za staničnu apoptozu, a fragmentacija DNA molekule uzrokovana je aktivacijom CAD enzima, kaspazom-aktivirane DNaze (eng. *caspase-activated DNase*), <http://cshperspectives.cshlp.org/content/5/4/a008656.full>, (datum pristupa 08. srpnja 2018.)



Slika 15. Prikaz *DNA-ladderinga* (lijevo), uspoređenog s markerom molekulske težine (sredina) i čitavom DNA koja predstavlja kontrolni uzorak (desno)

Detaljnija istraživanja su pokazala da je učinak fosfomolibdata na DNA uzrokovan vezanjem polioksometalata na deoksiribonukleinsku kiselinu, a ne na enzime pri čemu je aktivnost endonukleaza razmjera koncentraciji PM-8 vezanog za DNA molekulu.

Citotoksičnost polioksometalata ovisi o njihovim redukcijskim svojstvima. Pri određivanju citotoksičnosti znanstvenici se koriste parametrom IC_{50} ⁷. Što je IC_{50} niži, to je reduktivno svojstvo polioksometalata izraženije, a njegova djelotvornost jača.

Dodatni se inhibitorski učinak može postići stvaranjem organskih derivata, pa tako Gly-Gly-kompleks, koji uz polioksometalat sadrži dvije kovalentno vezane glicinske molekule pokazuje učinkovitost u zaustavljanju rasta HeLa stanične kulture⁸.

4.3. Uloga polioksometalata pri hidrolizi fosfodieterske veze

Fosfodieterska veza ključan je biokemijski aspekt ljudskog genoma. Fosfodieterska veza omogućuje polimerizaciju nukleotida DNA, ali i RNA molekula, pa je ključan segment u procesu replikacije i transkripcije genetskog materijala. Osim toga, važno je proučiti kemijska

⁷ *half maximal inhibitory concentration* (IC_{50}) predstavlja minimalnu koncentraciju potrebnu da inhibira neki biokemijski proces ili funkciju za 50% njezine maksimalne vrijednosti

⁸ HeLa stanična linija predstavlja besmrtnu tumorsku stanicu dobivenu kulturom tkiva cerviksa maternice pacijentice Henriette Lacks, <https://en.wikipedia.org/wiki/HeLa>, (datum pristupa 10. srpnja 2018.)

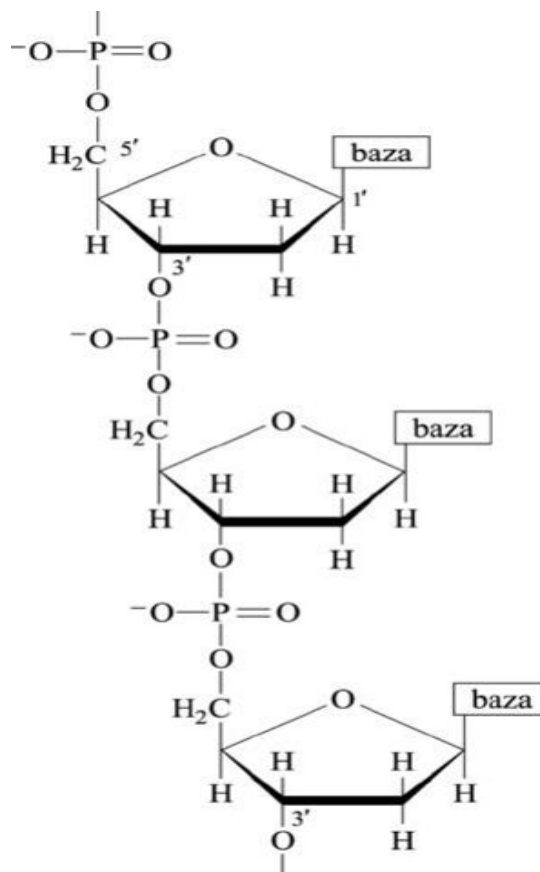
svojstva takve veze jer je ona važna u stabilnosti biopolimera poput nukleinskih kiselina. Primjerice, poluvrijeme potrebno za hidrolizu DNA molekule iznosi čak 130 000 godina, a smatra se da je posljedica odbijanja negativno nabijene okosnice DNA molekule. S druge strane, poluvrijeme potrebno za hidrolizu RNA mnogo je niže, zbog postojanja 2'-OH skupine u molekuli riboze.

Iako je stabilnost fosfodieterskih veza velika prednost u očuvanju genoma kroz vrijeme, takva stabilnost ima i svoje mane pri oštećenjima DNA molekula. Budući da pri oštećenju stanica izrezuje dio oštećene ili mutirane DNA, hidrolizu veze između nukleotida treba biti moguće lako izvesti. Zbog toga je evolucijski stanica stvorila zasebnu skupinu enzima, nazvanih hidrolaze, koje kataliziraju, inače dugotrajnu reakciju hidrolize.

Dokazano je da ti enzimi najčešće sadrže više metalnih iona, koji sudjeluju kao kofaktori i glavni su uzrok katalitičke sposobnosti te skupine enzima.

Eksperimenti su pokazali učinkovitost raznih skupina kompleksa koji uključuju bakar ili cink u kataliziranju reakcije hidrolize fosfodieterske veze. Metalni ioni kao kofaktori uključeni su u intramolekulski nukleofilni napad na fosfatnu skupinu unutar veze.

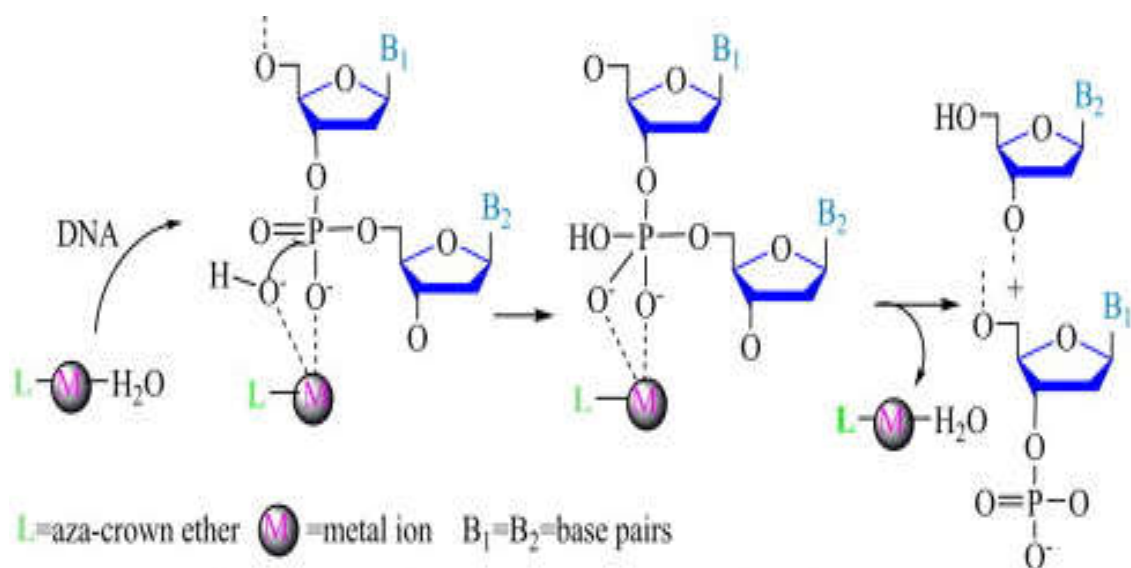
Lantanoidi su se pokazali kao posebno korisni elementi u hidrolizi *in vitro* uvjetima, a detaljna istraživanja pokazala su da je mehanizam djelovanja lantanoida sličan mehanizmu djelovanja drugih metala.



Slika 16. Prikaz molekule DNA. Nukleotidi su međusobno povezani fosfodieterskim vezama između 3' i 5' C atoma.

Pozitivni naboj, vezno mjesto za kisik fosfatne skupine, prisutnost molekule vode ili hidroksidnog iona vezanog za metalni ion neki su od kriterija koji su nužni za katalitičku aktivnost metalnih iona ili klastera kao kofaktora u procesu hidrolize.

Navedena su istraživanja dovela do zaključka da su klasteri polioksomolibdata, $[Mo_7O_{24}]^{6-}$ učinkoviti u hidrolizi biopolimera.



Slika 17. Prikaz intramolekulskog nukleofilnog napada metala na kojem je vezana molekula H_2O

§ 5. LITERATURNI IZVORI

1. M. T. Pope, *Heteropoly and isopoly oxometalates*, Springer-Verlag, Berlin, 1983.
2. M. T. Pope, A. Müller, *Angew. Chem.*, Int. Ed. Engl., 1991., str. 30, 34.-38.
3. C. Marignac, *C.R. Acad. Sci.*, 1862, str. 55., 888.
4. L. C. W. Baker, *Advances in the chemistry of the coordination compounds*, Macmillan, New York, 1961.
5. H. T. Evans, *Acta Cryst.*, 1974., str. 2095.-2100.
6. R. Strandberg, *Acta Chem. Scand.*, 1973., str. 1004.-1008.
7. D. D. Dexter, J. V. Silverton, *J. Am. Chem. Soc.*, 1968., str. 3589.-3590.
8. G. A. Parker, *Analytical Chemistry of Molybdenum*, Springer, New York, 1983.
9. E. N. Semenovskaya, *J. Anal. Chem. USSR*, 1986., str. 41., 1339.
10. T. Yamase, N. Fukuda, Y. Tajuma, *Biol. Pharm. Bull.*, 1996., 19., 459.-465.
11. D. A. Judd, J. H. Nettles, N. Nevins, J. P. Snyder, D. C. Liotta, J. Tang, J. Ermolieff, R. F. Schinazi, C. L. Hill, *J. Am. Chem. Soc.*, 2001., str. 123., 886.-897.
12. Q. Wu, J. Wang, L. Zhang, A. Hong, J. S. Ren, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2005., str. 4048.-4052.
13. T. Yamase, H. Fujita, K. Fukushima, *Inorg. Chem. Acta*, 1988., 151., 15.-18.
14. S. Mitsui, A. Ogata, H. Yanagie, H. Kasano, T. Hisa, T. Yamase, M. Eriguchi, *Biomed. And Pharmacotherapy*, 2006., 353.- 358.
15. X. Wang, J. Liu, J. Li, Y. Yang, B. Li, M. T. Pope, *Inorg. Biochem.*, 2003., str. 279.- 284.
16. F. H. Westheimer, *Science*, 1987., str. 1173.- 1178.
17. Radzicka, R. Wolfenden, *Science*, 1995., str. 90.- 93.
18. M. Dixon, E. C. Webb, *Enzymes, 3rd Edition*, Academic Press, New York, 1979., str. 7.
19. V. Anić, *Veliki rječnik hrvatskoga jezika*, Lider, Zagreb, 2003.
20. I. Francetić, D. Vitezić, *Klinička farmakologija*, Medicinska naklada, Zagreb, 2014.
21. I. Damjanov, S. Jurić, M. Nola, *Patologija*, Medicinska naklada, Zagreb, 2008., str. 135.
22. <http://cshperspectives.cshlp.org/content/5/4/a008656.full>, (datum pristupa 08. srpnja 2018.)
23. <http://en.wikipedia.org/wiki/HeLa>, (datum pristupa 10. srpnja 2018.)

24. I. Gregorović, *Poliokso-metalati – keplerati*, Završni rad, Prirodoslovno-matematički fakultet, Sveučilište u Zagrebu, 2016.
25. M. Hutin, M. Rosnes, D-L Long, and L. Cronin, *Polyoxometalates: Synthesis and Structure – From Building Blocks to Emergent Materials*, University of Glasgow, Glasgow, <http://www.chem.gla.ac.uk/cronin/media/papers/273.HutinCompInorgChem.pdf> (datum pristupa 2. kolovoza 2018.)